

Università degli Studi di Napoli Federico II
Scuola di Dottorato in Medicina Clinica e



Dottorato di Ricerca in
Scienze Odontostomatologiche e Chirurgia Maxillo Facciale

Coordinatore: Prof. Sandro Rengo

XXVII° Ciclo

Tesi di Dottorato

“Osteonecrosi dei mascellari”

Dott. Santino Ferrara

Tutor

Ch.mo Prof. Luigi Califano

Candidato

Dott. Santino Ferrara

Osteonecrosi dei mascellari

Indice

- 1. Introduzione pag.4***
- 2. Fisiologia del normale turnover osseo pag.7***
 - 2.1 Fattori che influenzano la formazione dell'osso pag.13***
 - 2.3 Ruolo degli osteoclasti nel normale turnover osseo pag.17***
 - 2.4 Rapporti tra osteoclasti ed osteoblasti pag.20***
- 3. Bifosfonati e loro meccanismo d'azione pag.25***
- 4. Impiego dei bifosfonati in medicina pag.29***
- 5. Manifestazioni cliniche pag.36***
- 6. Imaging radiologico pag.40***
- 7. Diagnosi differenziale pag.45***
- 8. Terapia pag.51***

9. Trattamento pag.59

10. Casistica Clinica pag.65

11. Discussioni e Conclusioni pag.70

12. Bibliografia pag.74

1. INTRODUZIONE

L'osteonecrosi da bifosfonati (BRONJ) è una condizione clinica descritta per la prima volta nel 2002 ¹ e caratterizzata dall'esposizione di osso a livello di mascellare superiore ed inferiore persistente da più di 8 settimane in pazienti che hanno fatto uso o fanno uso di bifosfonati e che non hanno storia clinica di radioterapia del capo-collo.

Questa veniva variamente indicata in letteratura con i termini di “*osteomielite*” a sottolineare l'aspetto flogistico e di “contaminazione batterica costante”, o di “*necrosi avascolare*” a sottolineare l'aspetto ipossi-ischemico che ne alimenta la patogenesi, o ancora come “*bi-phossy jaw*” per la stretta analogia mostrata con l'antica malattia professionale nota come “*phossy jaw*”² o “mandibola da fosforo” osservata a Vienna (1845) nei lavoratori delle fabbriche di fiammiferi (Fig.1).^{3,4}



Fig.1 Phossy jaw

Attualmente però c'è un certo accordo in letteratura nel definire questa nuova forma di necrosi ossea come *“Biphosphonates related Osteonecrosis of Jaws”* ovvero *“osteonecrosi dei mascellari correlata a bifosfonati”*.⁵

L'esposizione ossea si presenta spontaneamente o, più spesso, diventa manifesta in seguito a procedure chirurgiche invasive quali l'estrazione di radici dentali, chirurgia periodontale, apicectomia o posizionamento di impianti dentari. La necrosi interessa prevalentemente le ossa dei mascellari, origina sempre a livello dell'osso alveolare e solo secondariamente si estende al corpo e rami mandibolari ed altre sedi contigue.⁶



I bifosfonati sono una classe di farmaci a cui appartengono numerose molecole usate prevalentemente in campo oncologico per il controllo delle metastasi ossee da cancro della mammella e mieloma multiplo o, meno frequentemente, da neoplasie maligne prostatiche, renali e polmonari.

I più comuni bifosfonati utilizzati in terapia sono: l'alendronato, il risedronato, l'ibandronato, il pamidronato e lo zoledronato, composti dotati di elevata potenza e selettività.^{7,8}

L'utilizzo di questi farmaci è andato sempre più aumentando, tanto che, ad oggi, figurano tra i 20 farmaci più prescritti al mondo.

Scopo di questo lavoro è di presentare i risultati ottenuti presso la Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università "Federico II" di Napoli, con quanto attualmente è riportato in letteratura e la necessaria distinzione, nella valutazione del rischio, tra l'uso di BF in campo oncologico e quello in patologie osteometaboliche.

2. FISIOLOGIA DEL “TURNOVER OSSEO”

L'osso è un tessuto connettivo specializzato contraddistinto principalmente da una matrice organica mineralizzata costituita da collagene, da proteine non collageniche e da proteoglicani. All'interno di tale matrice avviene la deposizione di ioni calcio e ioni fosfato nella forma definitiva rappresentata dall'idrossiapatite. Questa composizione permette al tessuto osseo: 1) di resistere a carichi, 2) di proteggere organi molto sensibili dalle forze esterne, 3) di fungere da riserva di minerali che contribuiscono all'omeostasi corporea.⁹

La parte esterna delle ossa è costituita da un denso strato di tessuto calcificato, definito osso compatto o corticale (Fig.2) questo rappresenta 80% della massa dello scheletro, internamente lo spessore dell'osso si riduce progressivamente e lo spazio appare riempito da fini trabecole calcificate, definite osso trabecolare o spongioso (Fig. 3), questo rappresenta il 20% dell'intera massa scheletrica ed è la componente metabolicamente più attiva (circa 10 volte superiore a quella corticale).

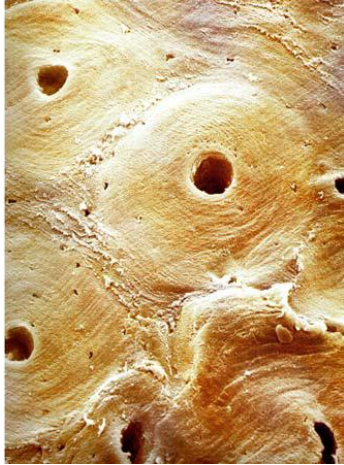


Fig. 2: Osso compatto

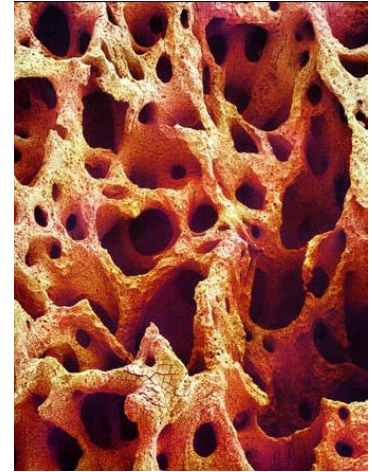


Fig. 3: Osso spugnoso

Le cellule responsabili dell'osteogenesi sono gli *osteoblasti*, che sintetizzano le componenti della matrice organica e sono preposti al controllo del suo stato di mineralizzazione. Essi sono localizzati sulle superfici ossee che presentano un'attiva deposizione di matrice e possono, alla fine, differenziarsi in due tipi cellulari: cellule ossee di rivestimento e osteociti. Gli *osteociti* (Fig. 4) sono organizzati come un sincizio che offre una superficie di contatto molto ampia tra le cellule e i loro prolungamenti e la porzione non cellulare del tessuto osseo.

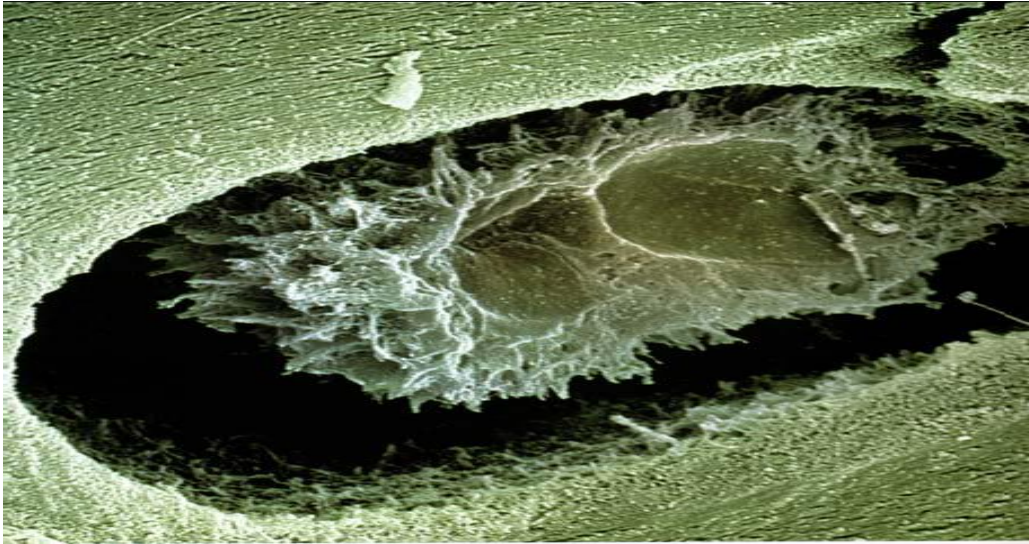


Fig. 4: Osteocita in una cavità ossea (SEM)

Veri e propri controllori dello stato di salute dell'osso, rilevato il carico meccanico e le microlesioni strutturali, ne trasmettono l'informazione attraverso un sofisticato sistema d'allarme-attivazione citochine-mediato, innescando così i processi di modellamento e di ri-modellamento osseo che influiscono sull'omeostasi del calcio nel sangue. Poiché l'osteogenesi è strettamente in correlazione con la crescita del tessuto vascolare, le cellule perivascolari a forma stellata *i periciti* vengono considerate come le principali cellule osteoprogenitrici, da queste si differenziano infatti gli osteoblasti in seguito al rilascio di proteine morfogenetiche dell'osso e di fattori di crescita. L'attività di sintesi ossea è accoppiata a quella di riassorbimento, che ha inizio e che è mantenuto dagli *osteoclasti* (Fig. 5), cellule multinucleate che

traggono origine da precursori emopoietici.

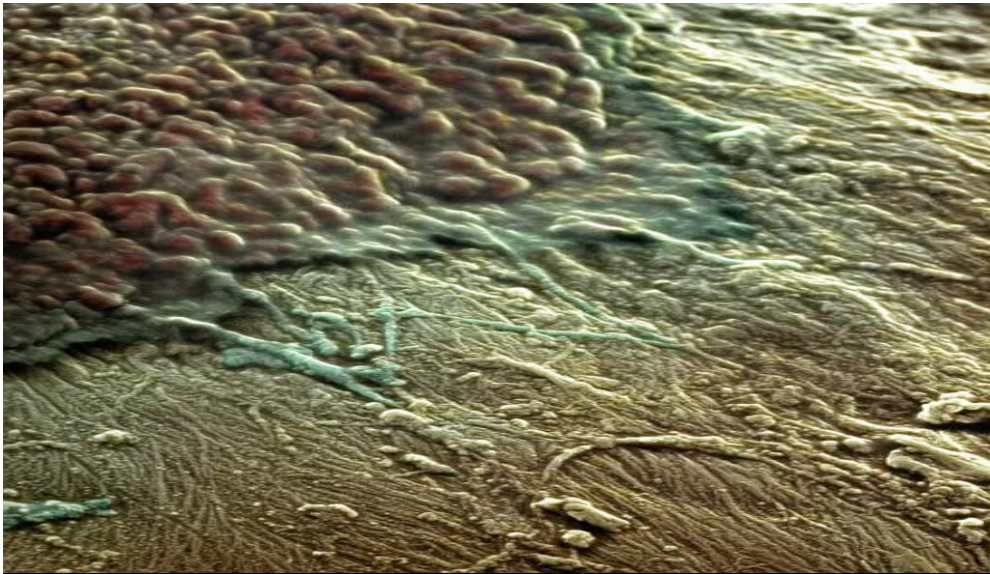


Fig. 5: Riassorbimento osseo da parte di osteoclasti (SEM)

L'omeostasi ossea dipende dal mantenimento costante del bilancio tra attività osteoblastica ed osteoclastica. L'osso, infatti, è un tessuto plastico, che si modifica continuamente, e continuamente si ripara per mezzo di processi di riassorbimento e d'apposizione, distinti in modellamento e ri-modellamento.

Il primo permette di variare l'architettura ossea iniziale e si manifesta in risposta a stimoli esterni che influiscono sul tessuto osseo (carico, trazione, torsione). Il secondo è un mutamento dell'osso mineralizzato senza alterazione della sua architettura. Il rimodellamento osseo permette la sostituzione d'osso vecchio con osso di nuova formazione attraverso due processi quali il riassorbimento osseo da una parte e l'apposizione ossea dall'altra, accoppiati nel tempo e contraddistinti dalla presenza delle Unità Multicellulari Ossee.

Un *Unità Multicellulare Ossea* (Fig. 6) è costituita da un fronte osteoclastico situato su di una superficie ossea appena riassorbita (fronte di riassorbimento), un compartimento contenete vasi e periciti ed uno strato di osteoblasti su una matrice organica di nuova sintesi (fronte di deposizione).⁹

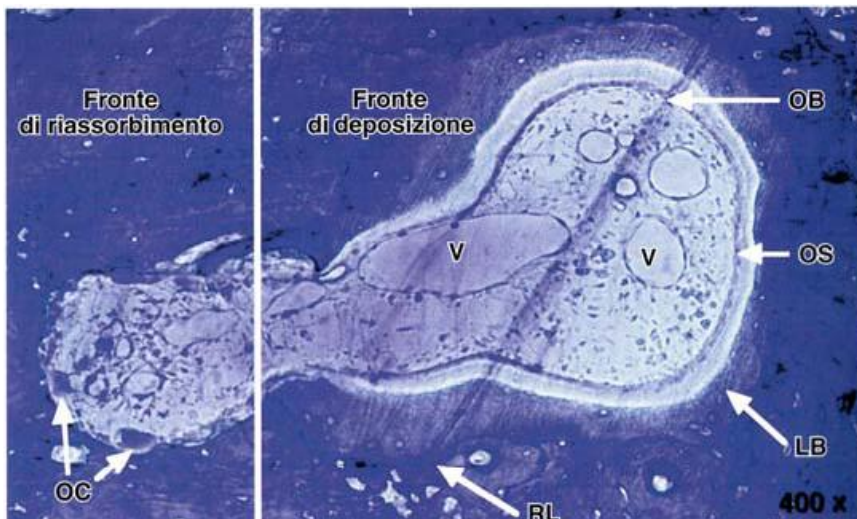


Fig. 6: Sezione istologica che mostra un'unità multicellulare ossea. E' evidente la presenza di un fronte di riassorbimento contenente osteoclasti (Osteoclast OC) e uno di deposizione che contiene osteoblasti (Osteoblast OB) e osteoide (Osteoid, OS). Le strutture vascolari (vascular structures, V) occupano l'area centrale dell'unità multicellulare ossea. RL (reversal line), linea di inversione; LB (lamellar bone), osso lamellare.

Processi di modellamento e rimodellamento si manifestano nel corso di tutta la vita e consentono all'osso di adattarsi alle richieste esterne ed interne all'organismo. Tali processi possono essere misurati quantitativamente in termini di “*tasso di turnover osseo*”, tramite la ricerca nel sangue e nelle urine,

di specifici *markers*, tra cui ricordiamo l'osteocalcina, i peptidi di estensione del procollagene e altri enzimi e proteine tissutali secreti dagli osteoblasti e dagli osteoclasti¹ (Fig. 7).

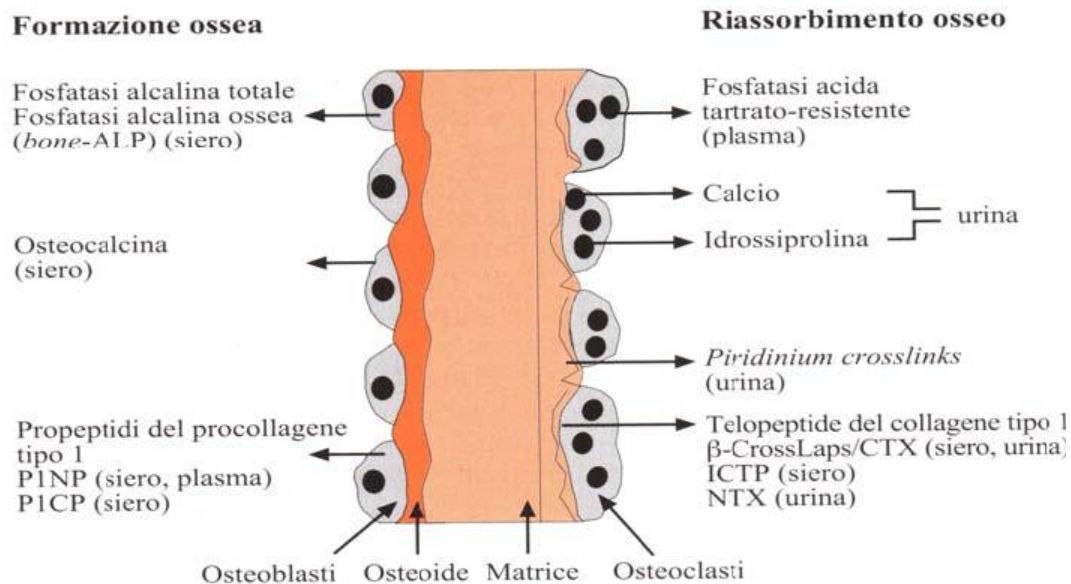


Fig. 7: Sostanze associate al rimodellamento osseo rilevabili tramite analisi del sangue e delle urine

E' chiaro come oggi l'obiettivo principe della ricerca scientifica è quello di mantenere il più a lungo possibile un ottimale stato di normale resistenza ossea. Pertanto nella pratica clinica corrente l'interesse per i meccanismi che regolano il turnover osseo si è via via accresciuto nel tempo, tanto che le terapie farmacologiche hanno sempre più nel *turnover* osseo il loro target d'azione. A questo proposito, oggi i farmaci più usati per le malattie associate a un aumentato riassorbimento dell'osso sono sicuramente i bifosfonati.

2.1 FATTORI CHE INFLUENZANO LA FORMAZIONE OSSEA

Svariati fattori, prevalentemente di natura endocrina e metabolica, sono in grado di influenzare la formazione dell'osso.

- **Il paratormone (PTH)**, prodotto dalle ghiandole paratiroidi, agisce sugli osteoblasti stimolandone la proliferazione e promuovendone la differenziazione e le sintesi macromolecolari. Per il tramite degli OAF (osteoclast activating factors) osteoblastici, il paratormone promuove l'attivazione degli osteoclasti, e quindi il riassorbimento della matrice ossea e l'innalzamento della calcemia. Inoltre, il paratormone promuove il riassorbimento di ione calcio a livello renale, il che contribuisce **all'effetto ipercalcemizzante** dell'ormone.

- **La calcitonina**, prodotta dalle cellule C, o parafollicolari, della tiroide, agisce sugli osteoclasti inibendone la funzione; ha azione ipocalcemizzante.

- **L'ormone della crescita** (growth hormone, o GH), prodotto dalla ghiandola ipofisi, agisce sul fegato inducendovi la produzione di fattori di crescita detti somatomedine, i quali stimolano la crescita e il metabolismo dei condrociti della cartilagine proliferante, promuovendo così l'accrescimento dimensionale delle ossa. Difetti congeniti di produzione di ormone della crescita provocano il cosiddetto nanismo ipofisario, mentre l'eccesso di produzione di

quest'ormone durante lo sviluppo porta alla condizione opposta, nota come gigantismo. L'ormone della crescita agisce anche promuovendo il riassorbimento di calcio a livello renale, contribuendo pertanto all'omeostasi plasmatica di questo ione.

- **Gli ormoni tiroidei** (tri- e tetraiodotironina, T3 e T4), prodotti dalle cellule follicolari della tiroide, sono capaci di promuovere il metabolismo cellulare e pertanto giocano un ruolo importante per stimolare la deposizione e la maturazione dell'osso. Anomalie di produzione di ormoni tiroidei durante lo sviluppo portano a malformazioni ossee di vario grado, fino al cosiddetto nanismo tiroideo.

- **Gli ormoni sessuali** (estrogeni, testosterone), che iniziano a prodursi dalle gonadi al momento della pubertà, hanno un'azione positiva sulla differenziazione e sull'attività funzionale degli osteoblasti, promuovendo il turn-over dell'osso. Al termine dell'accrescimento, essi esercitano altresì un'azione inibitoria sulla crescita dei condrociti della cartilagine proliferante, promuovendo la chiusura delle epifisi e l'arresto dell'accrescimento osseo. E' peraltro noto che tra i fattori che condizionano la statura di un individuo, vi è anche il momento di avvio dello sviluppo puberale. Gli estrogeni in particolare sembrano essere coinvolti nei processi di deposizione ossea: tra l'altro, essi controllano l'espressione renale dell'enzima che attiva la vitamina D (vedi di

seguito) e sarebbero in grado di stimolare la proliferazione degli osteoblasti e di promuovere la morte cellulare programmata degli osteoclasti, come emerge da esperimenti in vitro. Questi reperti potrebbero contribuire a spiegare la ragione per cui dopo la menopausa, venendo meno l'azione di stimolo sugli osteoblasti e di freno sugli osteoclasti esercitata dagli estrogeni, si ha una progressiva riduzione della massa ossea con l'eventuale affermazione di un quadro clinico di osteoporosi.

- **La vitamina D** è una vitamina liposolubile che viene in parte assunta con la dieta (vitamina D2, o ergocalciferolo) e in parte sintetizzata endogenamente da un precursore steroideo, il 7-deidrocolesterolo, che è convertito a vitamina D3 (o colecalciferolo) ad opera dell'azione fotochimica delle radiazioni UVB che impattano sulla cute.. Le azioni della vitamina D si manifestano a vari livelli: sull'osso, essa promuove la differenziazione degli osteoblasti, che possiedono specifici recettori, stimolando la produzione di matrice ossea e la deposizione di calcio nelle ossa; a livello intestinale, essa promuove l'assorbimento di calcio, mentre a livello renale inibisce l'escrezione di questo ione. Una carenza di vitamina D porta a una difettosa mineralizzazione delle ossa che tendono a deformarsi sotto il carico meccanico: questa condizione clinica è nota come rachitismo quando insorge durante l'accrescimento e come osteomalacia quando insorge durante la vita adulta.

- **La vitamina C** è una vitamina idrosolubile che agisce come importante coenzima per la sintesi del collagene. Essa è un cofattore per gli osteoblasti impegnati nella biosintesi del collagene della matrice ossea. Deficit gravi di vitamina C, come avviene nello scorbuto, portano a produzione insufficiente di collagene con conseguente ritardo nella crescita e difficoltà nella riparazione delle fratture.

- **La vitamina A** è una vitamina liposolubile capace di agire sugli osteoblasti riducendone la proliferazione e incrementando l'espressione dei recettori per la vitamina D. Essa agisce pertanto come fattore differenziante per gli osteoblasti. La carenza di questa vitamina provoca ritardo nella crescita delle ossa. Per contro, un suo eccesso causa la precoce chiusura delle epifisi con arresto prematuro della crescita.

- **L'ossigeno molecolare** sembra giocare un ruolo importante per la formazione dell'osso non solo poiché indispensabile per la fosforilazione ossidativa, ma anche come fattore di stimolo sulle cellule ossee. E' degno di nota che, in ogni tipo di ossificazione, la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule osteoprogenitrici e poi in osteoblasti avviene in stretta concomitanza con la genesi di nuovi vasi sanguigni, che possono assicurare un'elevata pressione parziale di ossigeno nelle sedi dove avviene formazione di osso. Questo può spiegare l'effetto benefico sull'osteogenesi prodotto

dall'ossigenoterapia iperbarica, che vede tra le sue indicazioni d'uso i ritardi di consolidamento delle fratture e l'osteoporosi.

- **L'ossido nitrico (NO)** è un radicale gassoso prodotto da molte cellule, incluse le cellule endoteliali. Recentemente, è stato dimostrato che esso è capace di indurre la differenziazione degli osteoblasti. E' pertanto verosimile che il ruolo dell'endotelio vasale nei processi di osteogenesi possa essere almeno in parte mediato tramite la liberazione di ossido nitrico

2.2 RUOLO DEGLI OSTEOLASTI NEL NORMALE TURNOVER OSSEO

Il tessuto osseo è metabolicamente molto attivo. In esso coesistono continui processi di **riassorbimento** e di **deposizione** ossea, mirati ad adeguarne la struttura alle diverse e variabili sollecitazioni meccaniche cui l'osso è sottoposto. Inoltre, ciò contribuisce alla regolazione dell'omeostasi del calcio, essendo il tessuto osseo la principale riserva di calcio dell'organismo, in equilibrio continuo con il calcio ione libero nel plasma. Le modificazioni morfo-funzionali del tessuto osseo sono indicate con il termine di rimaneggiamento osseo, inteso come il risultato di fenomeni di riassorbimento e deposizione di osso rivelabili microscopicamente e che non comportano cambiamenti macroscopici della forma del segmento osseo coinvolto. Le cellule progenitrici degli osteoclasti lasciano il midollo osseo come cellule

circolanti differenziate e mononucleate in seguito a risposta a fattori di trascrizione per poi trasformarsi in cellule giganti plurinucleate, gli osteoclasti maturi¹⁰.

Durante il normale rinnovamento osseo gli osteoclasti iniziano il riassorbimento osseo in risposta all'ormone paratiroideo sviluppando un bordo increspato a livello dell'interfaccia con la superficie ossea e secernendo acido cloridrico a pH 1 in un'area sigillata chiamata Howship lacuna. L'ambiente acido favorisce la demineralizzazione della matrice minerale ossea innescando la rottura della componente organica della matrice ossea stessa (costituita per il 90% da collagene) ad opera di enzimi collagenasi. Questa serie di eventi precipita il rilascio di proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) e di insulin growth factor 1 e 2 (ILG1 e ILG2), proteine insolubili nell'ambiente acido e che promuovono la differenziazione di cellule mesenchimali locali e circolanti in osteoblasti: inizia la formazione di nuovo osso. Questi nuovi osteoblasti differenziati secernono tessuto osteoide all'interno del quale essi rimangono intrappolati. Con il passare del tempo questi osteoblasti diventano osteociti maturi i quali promuovono la mineralizzazione della matrice osteoide in osso maturo. Si è potuto calcolare che la velocità media di formazione è di circa 1 μm al giorno. Nel suo complesso, la genesi di un nuovo osteone richiede circa 4-5 settimane. E' stato calcolato che, nell'uomo, il turn-over totale del tessuto

osseo che forma lo scheletro avviene in media ogni 10 anni, la cresta alveolare viene rimodellata con una velocità 10 volte superiore a quella della tibia, 5 volte superiore a quella della mandibola a livello del canale mandibolare e 3,5 volte superiore a quella della mandibola in corrispondenza del bordo inferiore. Come risultato, le ossa alveolari dei mascellari hanno un più elevato uptake di bifosfonati che qui si concentrano rapidamente e in quantità.(Fig.8) ¹¹

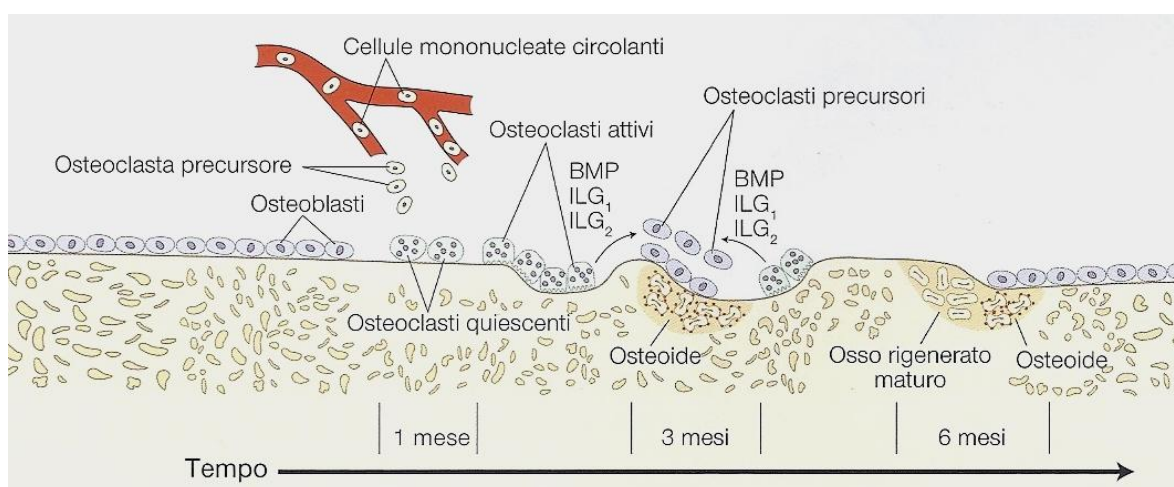


Fig. 8: Normale processo di rimodellamento osseo

2.3 RAPPORTI TRA OSTEOCLASTI ED OSTEOBLASTI

Il ruolo vitale svolto dagli osteoclasti e dagli osteoblasti nel rinnovamento osseo e nell'omeostasi dello scheletro rende queste due categorie di cellule interdipendenti nei meccanismi di controllo stimolatori e inibitori.

Durante il riassorbimento osseo, l'osteoclasta rilascia BMP, ILG, e ILG2 che vengono trasportati nella matrice ossea dagli osteoblasti quando questi producono la sostanza osteoide. Una volta rilasciate, queste proteine reclutano e promuovono la differenziazione di una seconda generazione di osteoblasti dal serbatoio di cellule staminali mesenchimali per la ripopolazione delle BMU e la rigenerazione dell'osso riassorbito.

Gli osteoblasti tuttavia non sempre sono perfettamente sincronizzati con gli osteoclasti; se il riassorbimento procede più rapidamente della neoapposizione ossea, ne può esitare un bilancio osseo negativo con sviluppo di fratture, debilitazione e persino la morte dell'organismo. Per ostacolare questo potenziale riassorbimento incontrollato, l'osteoblasta necessita di un meccanismo per controllare e, in particolare, per rallentare la velocità del riassorbimento osseo. Nel corso dell'evoluzione quindi, l'osteoblasta ha sviluppato la capacità di produrre una proteina con funzione inibitoria diretta sulla funzione osteoclastica. Questa proteina, nota come osteoprotegerina

(OPG) costituisce il principale meccanismo di controllo della velocità dello sviluppo e della funzione degli osteoclasti. Gli osteoblasti, tramite tre ulteriori meccanismi di segnalazione, controllano la differenziazione degli osteoclasti. OPG è un recettore-esca che compete con il gruppo delle proteine stimolanti gli osteoclasti conosciute come RANKL (ligando del recettore attivatore del fattore nucleare KB) per il legame con il recettore RANK sulla superficie della membrana cellulare dell'osteoclasta (Fig 3-7). Impedendo alle proteine RANKL di legarsi al recettore di membrana RANK e quindi stimolare l'osteoclasta al riassorbimento dell'osso, l'OPG inibisce la differenziazione, la funzione, e la sopravvivenza dei singoli osteoclasti. Inoltre l'osteoblasta controlla la differenziazione di base degli osteoclasti fornendo maggiori o minori quantità di adenosina monofosfato ciclica (cAMP), gp130, e 1,25-diidrossivitamina D3 - tutte molecole necessarie per lo sviluppo dell'osteoclasta e quindi controlla la quantità di osteoclasti presenti. Si noti che gli osteoblasti possono inoltre attivare o disattivare la funzionalità degli osteoclasti tramite la secrezione di RANKL che stimola la funzione di riassorbimento osseo degli osteoclasti stessi.

In conclusione, le attività degli osteoblasti e degli osteoclasti sono strettamente correlate attraverso complessi meccanismi di segnalazione

cellulare che sono in grado di provocarne reciprocamente l'attivazione o la disattivazione dello sviluppo e delle funzioni.

Bifosfonati per somministrazione endovenosa e metastasi ossee

Nonostante le loro molte e diverse azioni deleterie, la maggior parte dei tumori maligni non sono in grado di riassorbire autonomamente il tessuto osseo. Essi sono in grado però di reclutare gli osteoclasti per questo compito. Recenti studi hanno dimostrato che i tessuti maligni possono reclutare i precursori degli osteoclasti del midollo osseo e stimolarli al riassorbimento dell'osso in cui poi il tumore può proliferare (Fig 3-8). La secrezione propria di RANKL e altri fattori stimolanti gli osteoclasti è un meccanismo locale con cui le cellule tumorali maligne inducono il riassorbimento osseo. L'osteoclasta non è in grado di riconoscere che la sua attivazione è frutto di un processo patologico e non fisiologico. La costante secrezione di citochine osteoattive da parte del tessuto tumorale stimola gli osteoclasti al riassorbimento di quantità significative di osso in cui poi le metastasi del cancro possono svilupparsi. Questo riassorbimento indotto dal cancro prevale su tutti i tentativi di neoformazione ossea (Fig 3-9) e conseguentemente aumenta la massa tumorale esitando in perdita dell'integrità ossea, grave dolore osseo, fratture patologiche e quindi nel decesso del paziente.



Fig. 9: Riassorbimento osseo provocato dai tumori maligni. L'osso indebolito può andare incontro a fratture e provoca dolore e disabilità

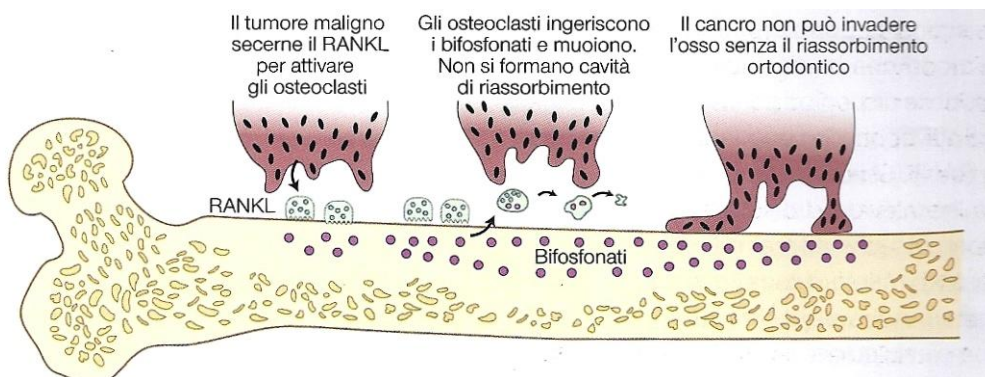


Fig. 10: I Bifosfonati prevengono il riassorbimento osseo mediato dai tumori maligni inibendo gli osteoclasti e causandone la morte cellulare

Il tumore maligno può inoltre provocare una sindrome paraneoplastica e agire con meccanismo sistemico attraverso la secrezione di un peptide paratormone-correlato che induce riassorbimento osseo.

Questo fenomeno è più comune nel cancro polmonare a piccole cellule (precedentemente noto come "oet-celt" carcinoma) e meno frequentemente è associato ai carcinomi squamocellulari orofaringei.

Nella maggior parte dei casi le sindromi da riassorbimento osseo paraneoplastico provocano riassorbimento diffuso dello scheletro con risultante ipercalcemia; a differenza delle localizzazioni metastatiche, tuttavia, si sviluppano cavità di riassorbimento focali solo nei casi molto gravi.

La strategia che è stata sviluppata per inibire l'attivazione al riassorbimento degli osteoclasti che rispondono a questi messaggi chimici è molto solida e saggia (Fig 3-10). Sostanzialmente, Aredia e Zometa diminuiscono la popolazione degli osteoclasti in modo che ce ne siano il minor numero possibile disponibili per rispondere ai segnali di attivazione indipendentemente da quanto RANKL o altri fattori di attivazione vengano secreti dal tessuto neoplastico. Dal momento che non si sviluppano cavità di riassorbimento, il tumore viene confinato e limitato nel suo accrescimento. Sebbene non siano quindi farmaci con azione diretta antineoplastica^{1,2,11} Aredia e Zometa hanno consentito di estendere la sopravvivenza dei malati con metastasi ossee e migliorare la loro qualità della vita.

La loro efficacia, quindi, ha benefici più vantaggiosi delle eventuali complicanze di osteonecrosi dei mascellari, in particolare se queste possono essere trattate e controllate. Attualmente, i pazienti con mieloma multiplo, metastasi da cancro della mammella, metastasi da cancro della prostata e altri tipi di cancro hanno notevoli benefici dal trattamento con Aredia e Zometa. L'appropriatezza di dosaggio, la frequenza di somministrazione e la dose totale accumulata sono questioni che richiedono ulteriori studi e ricerche.

3. BF E LORO MECCANISMO D'AZIONE

I BF sono molecole non idrolizzabili analoghe al pirofosfato inorganico, una sostanza dell'organismo capace di inibire l'aggregazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio. Sono composti caratterizzati dalla presenza del gruppo fosforo-carbonio-fosforo (P-C-P) che ne determina la stretta affinità per la componente minerale dell'osso e li rende estremamente stabili. La loro struttura molecolare è caratterizzata alla due estremità dalla presenza delle catene laterali R¹ e R² che ne influenzano l'affinità, la potenza relativa e il profilo di tossicità. La catena R¹, normalmente più corta, partecipa al legame con la matrice ossea mineralizzata; la catena R² è invece responsabile delle proprietà biologiche tra cui l'attività contrastante il riassorbimento. R² differisce notevolmente da composto a composto. (Fig.9).

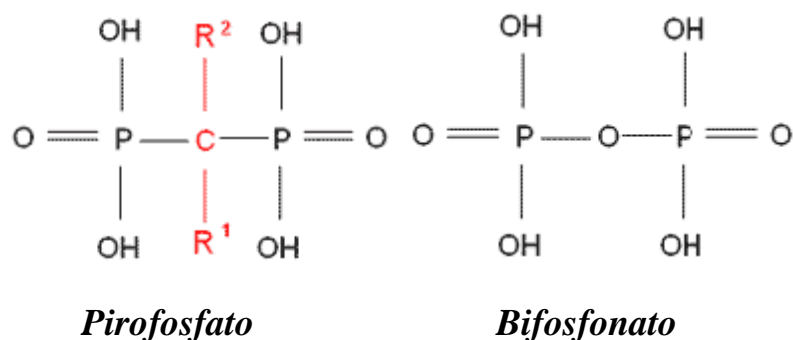


Fig. 11: Formule chimiche del pirofosfato e dei bifosfonati a confronto.

Due differenti meccanismi d'azione

Sulla base della loro struttura chimica oggi i BF sono classificati in 2 grandi gruppi con differente meccanismo d'azione:

-amino-BF, molecole contenenti un gruppo amminico (aledronato, pamidronato) l'effetto finale è la morte programmata degli osteoclasti

-non-ammino-BF molecole sintetizzate per prime, come etidronato e tiludronato. Questa classe causa la morte immediata dell'osteoclasta.

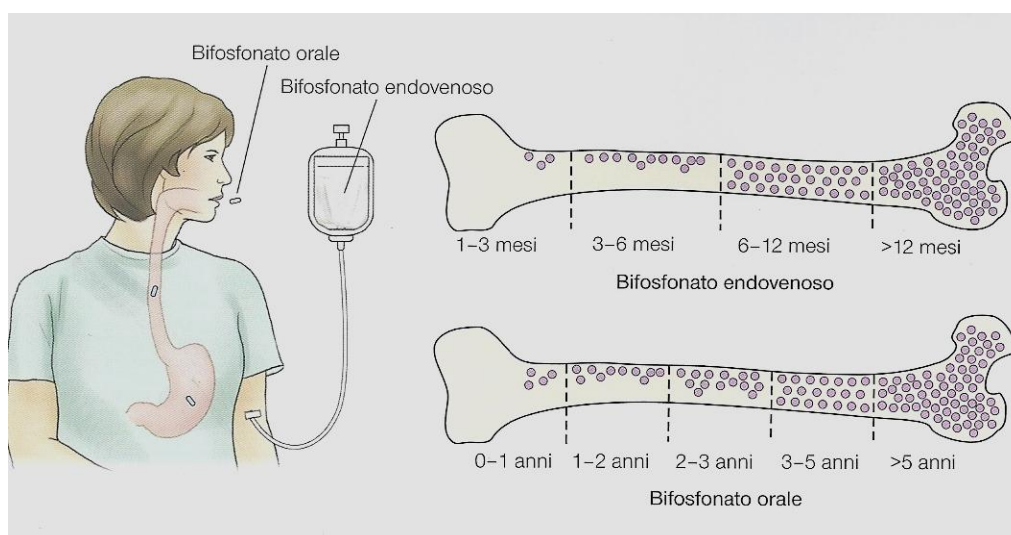


Fig. 12: Accumulo dei bifosfonati a livello osseo

Non ammino Bisfosfonati: (I generazione):

Bifosfonati di prima generazione: **etidronato** e **clodronato** molto simili al pirofosfato, sono metabolizzati all'interno degli osteoclasti e della linea cellulare da cui derivano (monociti, macrofagi) in un analogo non idrolizzabile dell'ATP. Queste molecole sono metabolicamente incorporate negli osteoclasti come analoghi dell'ATP provocando un deficit energetico della cellula. Questa classe di BF causa la morte immediata dell'osteocalasta.

Amino Bisfosfonati: (II-III-IV generazione):

Gli amino-BF **Alendronato**, **Neridronato**, **Pamidronato** inibiscono un enzima che catalizza la biosintesi degli steroli (colesterolo) dal mevalonato e in particolare la formazione di questi gruppi isoprenilici comporta la mancata prenilazione di diverse classi di proteine che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento del ciclo vitale cellulare (morfologia cellulare, proliferazione cellulare, trasduzione di segnali ecc.). Le modificazioni biochimico-funzionali e morfologiche che ne conseguono comportano per gli osteoclasti l'impossibilità di formare vescicole e di organizzare i ruffled border (orletto a spazzola) e, come effetto finale, una più rapida morte cellulare programmata (apoptosi cellulare).



Fig. 13: Apoptosi degli osteoclasti che hanno fagocitato bifosfonati

Queste importanti differenze sul meccanismo d'azione fra i BF di prima generazione e gli amino-BF di seconda e terza generazione possono comportare, in ultima analisi, una differente efficacia anti-riassorbitiva fra le due diverse classi di farmaci, efficacia superiore negli amino-BF.

Bifosfonato (nome comm., produtt.)	Indicazione primaria	Contiene azoto	Dose	Via di somministraz.	Potenza relativa
Etidronato (Didronel, Procter & Gamble)	Malattia di Paget	No	300–750 mg al giorno per 6 mesi	Orale	1
Tiludronato (Skelid, Sanofi-aventis)	Malattia di Paget	No	400 mg al giorno per 3 mesi	Orale	50
Alendronato (Fosamax, Merck)	Osteoporosi	Sì	10 mg/al giorno; 70 mg/alla settimana	Orale	1,000
Residronato (Actonel, Procter & Gamble)	Osteoporosi	Sì	5 mg/al giorno; 35 mg/alla settimana	Orale	1,000
Ibandronato (Boniva, Roche)	Osteoporosi	Sì	2.5 mg/al giorno; 150 mg/al mese	Orale	1,000
Pamidronato (Aredia, Novartis)	Metastasi ossee	Sì	90 mg/3 alla settimana	Intravenosa	1,000– 5,000
Zoledronato (Zometa, Novartis)	Metastasi ossee	Sì	4 mg/3 alla settimana	Intravenosa	10,000+

Tab.1: Indicazioni principali, dosaggio e via di somministrazione dei bifosfonati attualmente disponibili

4. IMPIEGO DEI BIFOSFONATI IN MEDICINA

Numerosi studi clinici effettuati nell'ultimo decennio hanno confermato l'efficacia di tale trattamento, tanto che *l'American Association of Clinical Oncology* ha posto l'acido zoledronico come farmaco di prima scelta in caso di lesioni ossee in pazienti oncologici; mentre il ruolo dei N-BPs nella prevenzione dell'insorgenza di lesioni secondarie resta ancora molto discusso.¹² Grazie alla loro potente attività antiosteoclastica vengono utilizzati anche nella prevenzione di riassorbimento osseo indotto dall'assenza di gravità, e vengono regolarmente somministrati anche agli astronauti in prossimità di missioni spaziali.¹³

In uno studio di Coleman del 2004 sono raccolti i dati sulla prevalenza delle lesioni metastatiche ossee da tumori solidi; di particolare interesse risulta essere la vita media dal momento della diagnosi di lesioni secondarie ossee di alcuni tipi di tumore: 19-25 mesi per il tumore mammario, 12-53 mesi per il tumore prostatico, 48 mesi per tumori tiroidei (Tab. 2)¹⁴

Tumor type	5-year worldwide prevalence (× 1,000) ^a	Incidence of bone metastases in patients with advanced metastatic disease (%) ^b	Median survival from diagnosis of bone metastases (months) ^c
Breast cancer	3,860	65-75	19-25
Prostate cancer	1,555	65-75	12-53
Lung cancer	1,394	30-40	6-7
Bladder cancer	1,000	40	6-9
Renal cell carcinoma	480	20-25	12
Thyroid	475	60	48
Melanoma	533	14-45	6

Tab. 2: In tali pazienti l'uso dei bifosfonati è obbligatorio

Come tutti i trattamenti chemioterapici i bifosfonati sono un gruppo di farmaci ampiamente raccomandati ed utilizzati nel trattamento delle lesioni osteolitiche metastatiche associate al tumore della mammella, della prostata o al mieloma multiplo e di elezione nell'ipercalcemia moderata e severa associata a neoplasie.^{15,16}

Vengono inoltre impiegati per ridurre il rischio di osteoporosi in menopausa ed anche nella terapia della malattia di Paget, negli ipertiroidismi ed in corso di terapie cortico steroidee prolungate.^{17,18}

I BF sono oggetto di trials clinici da più di 15 anni e hanno dimostrato di migliorare sensibilmente la qualità della vita in pazienti affetti da osteoporosi, mieloma multiplo, metastasi scheletriche, e patologie del metabolismo osseo riducendo e ritardando complicanze potenzialmente fatali come l'ipercalcemia maligna, fratture patologiche e crolli vertebrali con compressione spinale.

BIFOSFONATI E OSTEOPOROSI

“L’osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un’alterazione della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di frattura”.¹⁹

Questa definizione sottolinea come nell’osteoporosi coesistano sia alterazioni della struttura ossea sia di tipo quantitativo (riduzione della massa ossea) che qualitativo (alterazione della microarchitettura). La frattura rappresenta spesso la manifestazione clinica dell’osteoporosi. A partire dai 50 anni di età, il rischio di incorrere in una frattura di tipo osteoporotico é tre volte maggiore nel sesso femminile. La maggior prevalenza di fratture osteoporotiche nella donna è dovuta a cause diverse le più importanti delle quali sono: un minor picco di massa ossea alla maturità, la brusca attivazione del riassorbimento scheletrico alla menopausa ed una maggiore incidenza di cadute in età avanzata. Tutto ciò, unito alla maggiore longevità della donna, fa sì che, nei paesi industrializzati, il 75% delle fratture osteoporotiche sia a carico del sesso femminile.²⁰ Per raggiungere il principale obiettivo della terapia dell’osteoporosi, e cioè la prevenzione delle fratture, occorre pertanto muoversi su due fronti: conservare o incrementare la massa ossea e ridurre,

ove possibile, le condizioni di rischio concomitanti. Attualmente nel campo del trattamento farmacologico dell'osteoporosi gli studi maggiori sono stati condotti con gli inibitori del riassorbimento osseo ed in particolare con i bisfosfonati.

La somministrazione di clodronato si è dimostrata in grado di prevenire la perdita ossea nei primi anni dalla menopausa, al pari del trattamento estrogenico. L'alendronato, un bisfosfonato di III generazione, inibendo l'attività osteoclastica è in grado di riportare l'entità del turnover osseo alle condizioni premenopausali. L'alendronato si è inoltre dimostrato in grado di attenuare significativamente l'incidenza di fratture vertebrali, quantificabile come la diminuzione della riduzione media di altezza nelle donne in postmenopausa. La riduzione media di altezza era inferiore, rispetto ai controlli, anche nelle donne che, nonostante il trattamento, subivano fratture vertebrali, a dimostrazione che la gravità di queste ultime era inferiore nelle pazienti trattate con alendronato.

BISFOSFONATI IN ONCO-EMATOLOGIA

Molte neoplasie solide maligne, prime fra tutte quelle della mammella e della prostata, sono complicate in fase avanzata, dall'insorgenza di metastasi scheletriche e da ipercalcemia. Il mieloma multiplo, a differenza delle

neoplasie solide, si accompagna precocemente a lesioni osteolitiche o fratture patologiche che coinvolgono già l'80% dei pazienti alla diagnosi.²¹

Le metastasi scheletriche sono causa di diminuzione significativa della qualità della vita, sia per la malattia ossea in sé (lisi, osteoporosi secondaria di grado severo, fratture patologiche, collassi vertebrali), che per le conseguenze di quest'ultima (dolore anche severo e refrattario alla terapia antalgica, complicanze neurologiche da compressione spinale, necessità di radioterapia).²⁰ La sopravvivenza media appare inoltre significativamente ridotta in tutte le neoplasie solide complicate da metastasi scheletriche.²²

In genere il meccanismo principale responsabile della lisi ossea in caso di metastasi scheletriche è quasi sempre un eccessivo riassorbimento osseo e ciò costituisce il razionale dell'impiego dei bifosfonati. Negli ultimi dieci anni si è evidenziato che i bifosfonati sono in grado di modificare la storia clinica delle metastasi ossee riducendo in media del 30-40% il rischio di complicanze ad esse correlate.

L'American Society of Clinical Oncology raccomanda attualmente l'impiego degli ammino-bisfosfonati IV nel mieloma multiplo, nel carcinoma prostatico e mammario alla prima evidenza strumentale di coinvolgimento scheletrico secondario alla neoplasia, allo scopo di ritardare la progressione della

patologia. I BF rappresentano il più studiato, efficace e sicuro trattamento per le metastasi ossee.

Il gold standard in onco-ematologia è attualmente rappresentato dallo zoledronato; questo oltre a presentare fra i BF la più elevata capacità inibente il riassorbimento osseo, si è scoperto avere anche un'attività antineoplastica, inibente l'adesività delle cellule tumorali all'osso, il loro potenziale d'invasività ed il rilascio di citochine e fattori di crescita per le cellule neoplastiche da parte del microambiente osseo²³

BISFOSFONATI E MIELOMA MULTIPLIO

E' stato osservato che lo zoledronato riduce la resistenza all'apoptosi del clone mielomatoso contrastando l'attività degli osteoblasti, che sono in grado di sostenere la sopravvivenza delle cellule tumorali tramite il rilascio di IL-6 IL-11. Inoltre è capace di attivare i linfociti T gamma/delta che presentano una potente attività citotossica diretta contro le plasmacellule del clone mielomatoso.²⁴

BISFOSFONATI E CARCINOMA PROSTATICO

Il **carcinoma prostatico** in fase avanzata coinvolge lo scheletro che è frequentemente l'unica sede di metastasi della neoplasia. La somministrazione

di Zoledronato in pazienti affetti da tumore della prostata ha dimostrato di ritardare di 5 mesi la comparsa di metastasi ossee e di ridurre del 36% il rischio di una metastasi ossea nei 24 mesi successivi. Inoltre questo farmaco si è rivelato estremamente utile nel controllo della sintomatologia dolorosa da metastasi ossee.

BISFOSFONATI E CARCINOMA MAMMARIO

Il **carcinoma mammario** è fra tutte le neoplasie solide quella maggiormente responsabile di metastasi scheletriche. Ogni anno circa 800.000 donne nel mondo sviluppano questa neoplasia che, in fase avanzata, si estende allo scheletro nel 65-75% dei casi. Le linee guida sull'utilizzo dei bifosfonati nel carcinoma della mammella indicano come standard l'uso di pamidronato, zoledronato e imbandronato per via endovenosa (4-6 mg ogni 3-4 settimane). Questi farmaci sembrano ridurre del 38-40% il rischio di comparsa complicanze scheletriche.²⁵

BISFOSFNATI E PAGET

La malattia ossea di Paget è un'affezione dovuta ad alterazioni focali del rimodellamento, che rendono lo scheletro incompetente sul piano meccanico e quindi facile alle deformità e alle fratture.⁷³ L'osso "pagetico", inoltre, è

aumentato di volume e ciò rende conto di una terribile complicanza che spesso incorre in questa patologia: la compressione di strutture nervose che decorrono all'interno dello scheletro. L'anomalia del rimodellamento è la conseguenza di una primitiva alterazione funzionale degli osteoblasti, confinata alle sedi scheletriche che ospitano le lesioni pagetiche.²⁶

Questa patologia si giova di farmaci ad azione anti-riassorbitiva, come la calcitonina ed i bisfosfonati. Questi ultimi costituiscono oggi la migliore arma terapeutica a disposizione. Tra i bisfosfonati quelli ad uso parenterale sono i maggiormente utilizzati, soprattutto il clodronato, il pamidronato e, più recentemente il neridronato e lo zoledronato.²⁷

BISFOSFONATI E ARTRITE REUMATOIDE

L'Artrite Reumatoide è un'artrite infiammatoria nella quale l'infiammazione si associa ad una progressiva distruzione della matrice cartilaginea ed ossea, inoltre si ha un'osteopenia generalizzata a livello sia appendicolare che assiale, cui consegue un aumento del rischio di frattura.²⁸ Gli osteoclasti avrebbero un ruolo fondamentale nelle erosioni da artrite reumatoide, pertanto la somministrazione dei bisfosfonati sarebbe in grado di prevenire la perdita sistemica di massa ossea.²⁹

BISFOSFONATI E OSTEOTROFICI IMPERFETTA

Sotto il termine di osteotrofici imperfetta sono raggruppate una serie di patologie ereditarie a trasmissione quasi sempre autosomica dominante caratterizzate da difetti a carico di uno dei due geni responsabili della produzione del collagene di tipo I.³⁰

Gli organi colpiti da questa patologia sono quelli contenenti il collagene di tipo I ed in particolare il tessuto osseo, con conseguente fragilità ossea e aumentato rischio di fratture patologiche e deformità scheletriche. I segni clinici principali sono: la dentinogenesi imperfetta, sclere sottili bluastre, la fragilità e lassità dei legamenti e le valvulopatie cardiache. Recentemente si è resa evidente in questa patologia la capacità dei bisfosfonati di agire positivamente sulla massa ossea, diminuendo gli eventi scheletrici. Sono stati documentati effetti positivi in termini radiologici, istomorfometrici e clinici.

5. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA BRONJ

La diagnosi di osteonecrosi da bifosfonati è una diagnosi esclusivamente clinica e non radiologica o istopatologica. Radiologicamente infatti questa condizione si manifesta con segni di normalità oppure con segni identici a quelli che si riscontrano nell'osteomielite o nella osteoradionecrosi.

Microscopicamente ci troviamo di fronte ad una necrosi ossea aspecifica con eventuale colonizzazione batterica simile a quella ritrovata nelle osteomieliti o nelle osteoradionecrosi. Solo l'anamnesi e la descrizione clinica ci permettono di distinguere la necrosi indotta dai bifosfonati dalle altre condizioni patologiche interessanti l'osso.

Il tempo intercorrente tra somministrazione e manifestazione clinica dell'osteonecrosi è strettamente legato alla potenza ed all'emivita di ogni specifica molecola di bifosfonati. Il più potente, lo Zometa, quando somministrato alla dose raccomandata⁵ di 4 mg/mese, può indurre esposizione ossea in 6-12 mesi. I bifosfonati orali quali il Fosamax, in seguito al loro minore assorbimento ed alla loro minore emivita, quando somministrati alla dose raccomandata di 70 mg/settimana, possono causare esposizione ossea in 3 anni. Tutti i pazienti che assumono bifosfonati immagazzinano un certo grado di tossicità ossea.

L'incidenza di osteonecrosi per i bifosfonati e.v. è sicuramente sottostimata e varia dal 0,8% al 12%³¹.

L'esposizione ossea indotta da questi farmaci riconosce differenti quadri di gravità clinica. Marx⁶ ha proposto una stadiazione clinica delle osteonecrosi da bifosfonati.

Stadio 0: danno subclinico, microscopicamente rappresentato da iniziale ipocellularità ed apoptosi degli osteoclasti, riduzione degli osteoblasti endostali e riduzione della loro produzione di tessuto osteoide.

Stadio 1: esposizione ossea non dolente. Stadio 1a se l'esposizione è inferiore ad 1 cm, 1b se l'area esposta misura più di 1 cm.

Stadio 2: singola esposizione ossea accompagnata da dolore e/o segni clinici di infezione. Stadio 2a se l'esposizione è inferiore ai 2 cm, 2b se superiore.

Stadio 3a: aree di esposizione ossea multiple senza segni clinici di osteolisi, fistole orocutanee o fratture patologiche.

Stadio 3b: area di esposizione ossea superiore ai 3 cm o con segni clinici di osteolisi o di fistola orocutanea o frattura patologica.

In letteratura circa il 31% dei casi di osteonecrosi da bifosfonati presenta esposizione ossea asintomatica, mentre il restante 69% dei casi accusa dolore

30

Una volta esposto l'osso può rimanere tale permanentemente anche se la somministrazione di bifosfonati viene interrotta e si esegue uno sbrigliamento chirurgico locale. Un courettage chirurgico può anzi spesso indurre una maggiore esposizione ossea ed un peggioramento dei sintomi. Peggioramento

locale può anche essere indotto da bonifica dentaria in osso con danno subclinico Stadio 0 interessato da bonifica dentaria.

6. IMAGING RADIOLOGICO

Nel caso si sospetti la presenza di ONJ è imperativo eseguire esami radiografici adeguati. *La panoramica* sicuramente è l'indagine di prima istanza, nelle regioni colpite può mostrare aree di distruzione ossea, a margini irregolari, associate ad aree di osteosclerosi e sequestri di osso necrotico negli stadi più avanzati della malattia. Negli stadi iniziali possono osservarsi lievi o insignificanti modificazioni dell'architettura dell'osso.

Due importanti elementi di diagnosi radiografica precoce, che, se positivi, dovrebbero alertare l'odontoiatra nei confronti di un crescente rischio di osteonecrosi non ancora riscontrabile clinicamente, sono il reperto di un alveolo che in seguito ad estrazione dentale non si riempie di osso nei tempi previsti e di un'evidente lamina dura residua. (Fig.14)

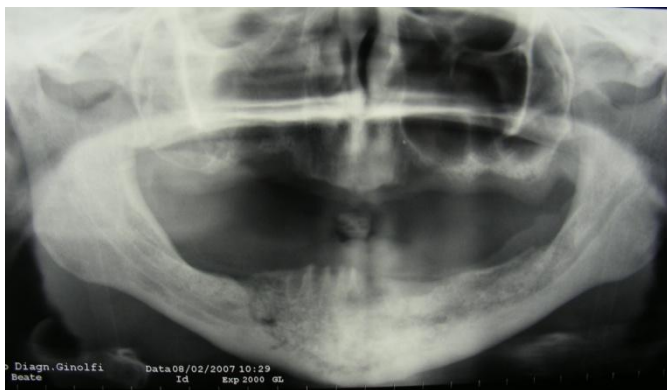


Fig. 14: Opt in seguito ad estrazione dentale si può notare come l'alveolo non si riempie di osso

La panoramica ha però un evidente limite che è quello di rappresentare una struttura tridimensionale su un piano bidimensionale impedendo di comprendere la reale estensione della lesione, ciò viene superato sia dalla TC sia dalla RM. *La TC viene considerata il gold standard* per la dimostrazione e la caratterizzazione del sequestro osseo, da informazioni dettagliate sull'osso corticale e su quello trabecolare.

Il segno iniziale di interessamento mascellare da BRONJ è generalmente un'irregolarità corticale che evolve in interruzione franca, con sottostante distruzione dell'osso trabecolare e circostante vallo di osteosclerosi. In casi selezionati la TC viene integrata con RM, in questo caso il sequestro si presenta come un'area scura a contorni ben definiti. L'uso del contrasto permette di differenziare tra sequestro ed eventuali aree di iperemia.

I vantaggi della RM consistono nella valutazione dei tessuti limitrofi e nella possibilità di diagnosticare l'osteomielite in fase iniziale. Un ulteriore esame è la scintigrafia con ^{99}Tc MDP in grado di documentare il metabolismo osteoblastico ed è molto più sensibile delle altre metodiche nell'evidenziare i segni di BRONJ precoci o subclinici³².

Radiologicamente il focolaio osteonecrotico può apparire come: ^{33,34}

- Ispessimento della corticale ossea (Fig. 15.)
- Sequestri ossei (Fig. 16.)
- Sclerosi della componente ossea midollare (Fig. 17.)
- Osteogenesi periostale (Fig. 17.)
- Corticalizzazione degli alveoli (Fig. 18.)
- Lesioni osteolitiche isolate

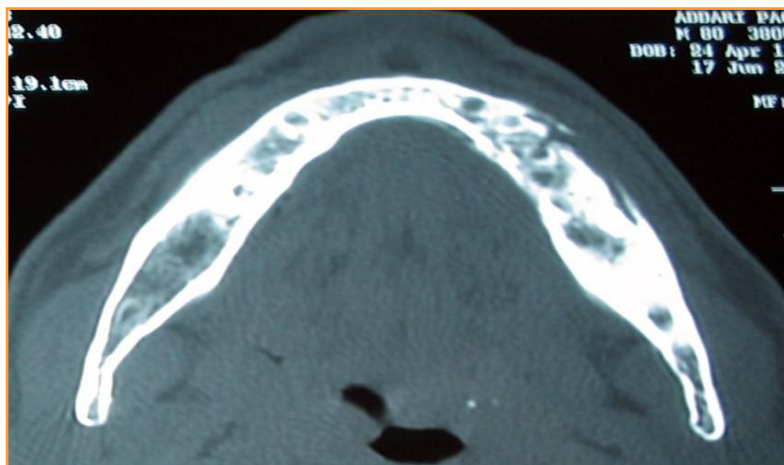


Fig. 15: Ispessimento della corticale ossea



Fig. 16: Sequestri ossei



Fig. 17: Sclerosi della componente ossea midollare e Osteogenesi periostale



Fig. 18: Corticalizzazione degli alveoli

Segni precoci:

- alterazione strutturale dell'osso trascolare
- erosione corticale (con sequele di estrazione)
- osteosclerosi (con sequele di flogosi pregressa)

Segni tardivi:

- sequestro osseo (riconoscibile prima in TC)
- reazione periostale (evidenziabile quasi esclusivamente in TC)

7. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Osteomieliti croniche (non circoscritte)

microgeodiche

sclerogeodiche

sclerosanti diffuse

sequestranti

- Osteoradionecrosi

- Metastasi

Le osteomieliti croniche non correlate ai BF hanno queste caratteristiche radiologiche: un'osteosclerosi più diffusamente intensa e omogenea, un riassorbimento osseo più regolare, un'usura corticale meno estesa, un sequestro più tardivo, un'evoluzione più lenta.

Esami microbiologici

Gli esami microbiologici, rilevati da tamponi o pus, prelevato dalle deiscenze mucose o nel corso di drenaggio chirurgico di ascessi, possono essere utili per individuare situazioni di comorbidità con altre infezioni orali e/o per facilitare l'identificazione del microrganismo patogeno responsabile di un'infezione secondaria al fine di stabilire una terapia antibiotico mirata. Generalmente, i microrganismi responsabili delle superinfezioni appartengono alle diverse specie di Actinomyces, sebbene siano stati riportati casi con presenza di streptococchi e Candida spp. Risulta dibattuto il ruolo dei microorganismi in queste lesioni: o superinfezioni oppure elementi promuoventi la malattia.

Esame biptico

La biopsia delle lesioni deve essere eseguita solo in caso di necessità e di dubbio di patologia metastatica, per non incrementare l'estensione della necrosi ossea è comunque sconsigliata soprattutto in presenza di un quadro clinico e radiologico suggestivo. All'esame istologico l'osso necrotico si

presenta privo di osteociti e di osteoclasti circondato da tessuto di granulazione con o senza raccolte ascessuali. Non sono mai state ritrovate metastasi in corrispondenza dell'osso osteonecrotico e dei tessuti molli circostanti ad eccezione del mieloma multiplo che però è considerato un tumore maligno primitivo dell'osso e non una lesione metastatica.

Test di laboratorio

Lo studio dei marker biochimici del turnover osseo consente di valutare con un metodo non invasivo sia le alterazioni del metabolismo osseo e la risposta del paziente alla terapia farmacologica che la variazione di concentrazione dei marker stessi in caso di sospensione del farmaco. Essi consistono in:

1) Markers di attività osteoblastica (indicano l'entità dell'apposizione ossea):

- Osteocalcina sierica (sintetizzata da osteoblasti e odontoblasti)
- Fosfatasi alcalina sierica dell'osso (isoenzima presente sulla membrana degli osteoblasti)
- Sialoproteina ossea sierica

2) Markers di attività osteoclastica (indicano il riassorbimento osseo)

- C-telopeptide del collagene tipo I CTX (prodotto di degradazione del collagene ad opera degli osteoclasti) sierico e prelevato dalle urine

- N-telopeptide del collagene tipo I NTX sierico e prelevato dalle urine

- Deossipiridinolina urica

Altri markers del riassorbimento osseo, come la piridinolina urica, l'idrossiprolina urinaria, la fosfatasi acida tartrato-resistente del siero, non sono osso-specifici in quanto reperibili in tessuti diversi dall'osso e pertanto considerati indicatori poco attendibili del metabolismo osseo.

I markers del riassorbimento osseo vanno impiegati con grande interesse nel monitoraggio dei pazienti sottoposti alla terapia con aminobifosfonati in quanto validi indicatori sia dell'efficacia della terapia sia del rischio di osteonecrosi dei mascellari.

Tra i marker il CTX sierico è senza dubbio quello più utilizzato, è stato introdotto la prima volta da Marx nel 2007 come marker di rischio per l'osteonecrosi. In seguito a vari studi si è dimostrato essere un test in grado di identificare i pazienti all'interno della "zona di rischio" per lo sviluppo dell'osteonecrosi.

Marx ha suddiviso le classi di rischio in base ai valori del CTX in: classe ad elevato rischio per valori inferiori ai 100pg/ml, a rischio moderato per valori tra 101-149 pg/ml classi con minimo o nessun rischio con valori 150-

299pg/ml mentre per valori compresi tra 300-600pg/ml corrisponde una classe con nessun rischio.

VALORI DI CTX (C-terminal cross-linking telopeptide) espressi in pg/ml (USA)	RISCHIO PER BRONJ (Marx 2007)
300-600 pg/mL(normal)	Nessun rischio
150-299 pg/mL	Nessuno o minimo rischio
101-149 pg/mL	Moderato rischio

Tab.3: Valori di CTX per rischio di BRONJ

In uno studio del 2010 condotto da Lee e Suzuki nel quale l'obiettivo era determinare se il test potesse predire il rischio di sviluppare ONJ associata a BF sono stati studiati 163 pazienti con un'età media di 75,9, sottoposti a vari procedure di chirurgia orale. I 163 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi il primo era un gruppo di controllo costituito da 109 pazienti in terapia con BF

orali che non hanno effettuato il test del CTX in fase preoperatoria, il gruppo due formato da 54 pazienti che assumevano BF e che hanno scelto di fare il test per valutare il loro livello di rischio.

Entrambi I gruppi sono stati studiati per un periodo di 8 settimane facendo particolare attenzione a tutti i segni e sintomi tipici dell'ONJ. In nessun paziente c'erano evidenze di osteonecrosi ed è stato dedotto che il CTX sierico non è un test preoperatorio valido per valutare con esattezza il livello di rischio nello sviluppare BRONJ da BF e non è indicato nel paziente in chirurgia orale in una relazione dell'ADA del 2007 si afferma che alcuni studi suggeriscono che le decisioni del trattamento odontoiatrico deve essere basata sui livelli di CTX sierico. Tuttavia anche se un gruppo di esperti ha riconosciuto il valore predittivo, fino a quando non ci saranno studi oggettivi sulla predicibilità specificità e affidabilità del test l'ADA non può fare nessuna raccomandazione. Concludendo si può affermare che siano necessari ulteriori studi a riguardo, spetta all'interpretazione individuale dello specialista come utilizzare i valori del CTX in determinate situazioni della sua pratica ³⁶.

8. TERAPIA DELLA BRONJ

Le linee guida relative alla terapia delle necrosi ossee , una volta che si sono instaurate sono ancora incerte. È comunque molto difficile applicare rigidamente qualsiasi modello terapeutico: la tipologia dei pazienti è assolutamente eterogenea in quanto presenta necrosi ossee di varia entità e patologie di base, problemi sistemici e aspettative di vita molto differenti.

Una volta inquadrata e stadiata la malattia di base del paziente, il punto di partenza deve essere quello di non standardizzare la terapia bensì l'analisi clinica e strumentale, identificando le diverse categorie di gravità e successivamente individuare l'obiettivo dell'intervento terapeutico.

Nella letteratura viene dato ampio spazio alle opzioni chirurgiche definendo la necessità di eliminare per quanto possibile le porzioni di osso non vitale e di raggiungere la copertura delle deiscenze mucose. In ogni caso le cure mediche e le terapie alternative possono precedere o comunque devono accompagnare la terapia chirurgica per un migliore risultato. In generale il principale obiettivo di ogni soluzione terapeutica dovrebbe essere quello di stabilizzare la progressione della malattia, alleviare il dolore, ridurre l'infezione, ma attualmente non c'è nella letteratura un sistema univoco della stadiazione del risultato terapeutico.

La Società Americana dei Chirurghi Orali e Maxillo Facciali (AAOMS) ha recentemente stilato dei suggerimenti di comportamento clinico in virtù della stadiazione clinica della BRONJ (Tab.4)

<i>STADIO BRONJ</i>	<i>DESCRIZIONE</i>	<i>STRATEGIE DI TRATTAMENTO</i>
CATEGORIA A RISCHIO	Pazienti trattati con BF per os o per ev	Informazione e motivazione del paziente (igiene orale astensione da fumo e alcool)
STADIO 0	Assenza di evidenza clinica di osso esposto, ma presenza di segni (clinici o radiologici) e sintomi non specifici per patologia dentaria	Terapia sistemica compresa terapia antinfiammatoria e antibiotica
STADIO 1	Osso esposto in assenza di sintomatologia o segni d'infezione	Terapia antisettica topica Follow-up
STADIO 2	Osso esposto con sintomi (dolore, tumefazione) e segni clinici d'infezione	Terapia antisettica antisettici topici controllo del dolore debridement superficiale per eliminare l'irritazione sui tessuti molli
STADIO 3	Osso esposto con sintomi e segni di infezione estesa, fistole cutanee, fratture patologiche e coinvolgimento del seno mascellare	Terapia antibiotica. Antisettici topici. Controllo dolore. Debridement chirurgico resezione ossea per alleviare sintomi e segni clinici

Tab.4: Classificazione clinica delle BRONJ da Ruggiero et al. (2006) e successivamente modificata da AAOMS 2009

Sospensione del farmaco

Dall'analisi della letteratura emerge che non ci sono evidenze cliniche di miglioramento o di mancata progressione dell'ONJ in seguito a sospensione di BF anche per lunghi periodi, questo è associato alla caratteristica del farmaco di persistere nell'osso fino a 12 anni, se si tratta di BF parenterali e fino a 5 anni per i BF orali. Tuttavia viene consigliata la sospensione dei BF per un certo periodo prima e dopo la terapia chirurgica rimuovendo così gli effetti antiangiogenetici, facilitando la guarigione delle deiscenze mucose e la rigenerazione di tessuti molli e periostio.

Terapia medica

Rappresenta il primo approccio alla malattia soprattutto negli stadi iniziali. diversi autori segnalano un'equivalenza dell'efficacia della terapia chirurgica rispetto la sola terapia medica.

Terapia farmacologica nei pazienti con BRONJ (per pazienti adulti)

Antisettici

Clorexidina collutorio sciacqui 3-4 volte al giorno

Perossido d'idrogeno sciacqui 3-4 volte al giorno

Iodopovidone lavaggi

Minociclina utilizzo topico in presenza di malattie parodontali

Antibiotici

Trattamento di prima scelta :

Penicillina 500 mg 3-4 volte/die per 10 gg da ripetere 1 settimana al mese come dose di mantenimento, anche in assenza di sintomatologia algica.

Amoxicillina + ac. Clavulanico 500 mg 3-4 volte/die per 10 gg da ripetere 1 settimana al mese come dose di mantenimento, anche in assenza di sintomatologia algica.

In caso di allergie alle penicilline

Clindamicina 150-300 mg 4 volte/die per 10 gg

Eritromicina 400 mg 4 volte/die per 10 gg

Azitromicina 400 mg 4 volte/die per 10 gg

Vibramicina 100 mg 4 volte al giorno

Per casi refrattari o con severa infezione e sintomatologia importante (in aggiunta ai precedenti)

Amoxicillina + ac. Clavulanico 1 g 2 volte/die per 15 gg

(in associazione a) Metronidazolo 250-500 mg 2 volte/die per 15 gg

Ampicillina I.M. (*Unasyn*) 1 g 2 volte/die per 15 gg

Piperacillina I.M. (*Tazocin*) 2 g 2 volte/die per 15 gg

In caso di allergie alle penicilline

Ciprofloxacina + Metronidazolo 500 mg 2-3 volte/die per 15 gg

Eritromicina + Metronidazolo 400-500 mg 3 volte/die per 15 gg

Antimicotici (se richiesti)

In base all'antimicogramma

Nistatina sospensione orale 5-15 ml 4 volte al giorno o 100000 UI/ml

Clotrimazolo 10 mg 5 volte al giorno per 7-10 giorni

Fluconazolo 200mg inizialmente, quindi 100mg 4 volte al giorno

Antivirali (se richiesti)

Acyclovir 400 mg 2 volte/die per 15 gg

Valacyclovir 500 mg-2 g 2 volte/die per 15 gg

Ossigeno terapia iberbarica

L'OTI (HBO2) viene descritta dalla maggioranza degli autori come una metodica inefficace , bisogna comunque prendere in considerazione che solo una piccola parte dei pazienti affetti da ONJ potrebbe accedervi: per una larga fascia di pazienti oncologici, affetti da metastasi multidistrettuali, rappresenta una controindicazione. Freiberg in uno studio recente del 2007 segnala una percentuale di successo del 65% in 16 pazienti sottoposti ad OTI in combinazione con terapia chirurgica e medica. In questo caso può essere necessaria la sospensione della somministrazione del BF³⁷

Ozonoterapia

L'ozono determina degli effetti benefici nella circolazione ematica, aumenta la concentrazione degli eritrociti e del tasso di emoglobina, favorisce la diapedesi e la fagocitosi. Questi effetti sono riscontrabili soprattutto sui vasi di piccolo calibro, particolarmente presenti nei tessuti orali e nelle ossa mascellari. Nello studio condotto da Agrillo e Ungari su 58 pazienti con ONJ trattati secondo un approccio terapeutico, che ha incluso la chirurgia non invasiva associata a cicli di pre e post-chirurgica della terapia ozono composto da otto sessioni della durata di 3 minuti ciascuno, oltre a terapie antibiotiche e antifungine, i risultati hanno dimostrato come l'ozonoterapia aumenti i

benefici dei trattamenti chirurgici e farmacologici, facilitando la guarigione completa delle lesioni con la scomparsa dei sintomi³⁸. A questo proposito è molto interessante osservare altri risultati soddisfacenti riportati da Ripamonti et al, riguardo l'applicazione di una sospensione gelificata di ozono medicale O3 OIL (Sanipan) refrigerata stabile e saturata con ozono medicale di sintesi, a livello del cavo orale per le differenti tipologie di lesioni. I 10 pazienti selezionati avevano le seguenti caratteristiche: Diagnosi di malattia neoplastica, presenza di metastasi scheletriche, diagnosi di ONJ in corso (per comparsa spontanea o successiva a manovre odontoiatriche), dimensioni della lesione ONJ inferiori ai 2,5 cm con particolare attenzione alla profondità della lesione, pazienti in buone condizioni cliniche generali.

Nei dieci giorni precedenti all'inizio del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica per controllare al meglio la situazione di sovrainfezione batterica presente sulle aree osteonecrotiche. Il trattamento è consistito in 10 applicazioni di O3OIL sull'area osteonecrotica, a un intervallo di 3 giorni. Dopo il trattamento di 10 pazienti, con un follow up di 4 mesi, tutti i pazienti presentavano scomparsa dell'area di necrosi e riepitelizzazione mucosa, senza la necessità di dover ricorrere a trattamenti chirurgici di

asportazione dell'area necrotica, che si era mobilizzata a fronte di una contemporanea riepitelizzazione mucosa dell'osso sottostante.

In conclusione, la terapia con l'ozono è un presidio sicuro nel trattamento della BRONJ, i suoi benefici sono notevoli tra i quali un significativo miglioramento dei risultati del metodo chirurgico. Per la sola applicazione dell'ozonoterapia abbiamo bisogno di maggiori conferme³⁹.

9. TRATTAMENTO

INTRODUZIONE E SELEZIONE DEL PAZIENTE

A causa del susseguirsi di numerose segnalazioni comparse in letteratura, prevalentemente su riviste di odontoiatria e chirurgia maxillo-facciale, si è creata una forte sensibilizzazione verso questo raro ma severo evento avverso associato alla terapia con bifosfonati. Tuttavia, come descritto sopra, vi sono più incertezze che evidenze.

Ciò ha indubbiamente creato allarmismo e confusione, anche per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento. È stata pubblicata una serie di raccomandazioni, rivolte allo specialista odontoiatra e maxillo-facciale, per la “gestione del paziente in trattamento con bifosfonati”^{40,41}, le quali, tuttavia, presentano alcuni sostanziali limiti.

Il primo è quello di accomunare tutti i pazienti che per diverse indicazioni sono in terapia con bifosfonati, non sono infatti gli stessi i fattori di rischio che incidono sul paziente mielomatoso, oncologico o osteoporotico; il secondo è la totale assenza di evidenze (studi ad hoc longitudinali, trials randomizzati) alla base delle raccomandazioni, basate invece sull’opinione di un gruppo di esperti. Mancano completamente studi riguardanti l’efficacia delle misure

preventive e terapeutiche dell'osteonecrosi della mandibola e l'impatto della BRONJ e delle misure adottate sulla prognosi del paziente.⁴¹

Seguendo la logica della visita odontoiatrica (anamnesi, esame obiettivo e piano di trattamento) devono essere sottolineati alcuni passaggi chiave per inquadrare giustamente questi particolari pazienti.

Anamnesi. Nell'anamnesi medica è bene inserire alcune domande chiave , che ci possano servire per individuare i pazienti a rischio per tale patologia, come anche nell'anamnesi dentale è importante analizzare con cura le caratteristiche dei dolori che hanno convinto il paziente a rivolgersi al medico

Esame obiettivo e strumentale. Deve essere accurato, extra- ed intraorale, accompagnato da test ed esami radiografici appropriati, per evidenziare tutte quelle situazioni che chiaramente possono suggerire la presenza di un'osteonecrosi o di un'osteomielite, come esposizione di osso, fistole di dubbia origine, alitosi ecc. È estremamente importante l'utilizzo dei test di vitalità, quelli per valutare lo stato infiammatorio del periapice (palpazione e percussione) e l'osservazione con mezzi d'ingrandimento di una valida radiografia endorale. Utili sono anche le ortopantomografie (OPT) le tomografie assiali computerizzate (TC) o la RMN.

TRATTAMENTO MEDICO CONSERVATIVO

Il trattamento medico odontoiatrico conservativo prevede l'utilizzo secondo alcuni AA di lavaggi quotidiani con antisettici locali, quali soluzioni di clorexidina allo 0,12% o di perossido di idrogeno in cicli di 20 giorni; secondo altri l'utilizzo di lavaggi antibiotici per uso topico con metronidazolo al 5%, in associazione costante con la somministrazione di antibiotici per via sistemica secondo degli schemi consolidati (Tab..5) volti a coprire un ampio spettro di agenti batterici spesso in causa, quali germi aerobi, anaerobi, e miceti. Tali trattamenti mirano ad ottenere, se non la restituito ad integrum, quantomeno la riduzione del dolore ed il controllo di infezioni secondarie nell'area necrotica. Tale obiettivo viene raggiunto in circa il 50% dei pazienti trattati con questo protocollo.

A differenza della osteoradionecrosi, l'uso dell'ossigeno-terapia iperbarica (OTI) non ha fornito risultati incoraggianti nei pazienti con osteonecrosi della mascella da bifosfonati, anche se recentemente alcuni lavori affermano una sua efficacia nel migliorare la velocità e la qualità della guarigione dei tessuti molli endorali, riconoscendogli un ruolo adiuvante la chirurgia⁴¹.

Neanche la sospensione della terapia si è dimostrata utile. Apparentemente, la

biodisponibilità a lungo termine e l'assorbimento sistemico degli

aminobifosfonati rende inutile la sospensione della loro somministrazione nei pazienti chiaramente affetti da osteonecrosi della mascella. Tuttavia, è stato suggerito che, nei pazienti che necessitano assolutamente di effettuare un intervento di chirurgia orale, la sospensione della terapia con bifosfonati, quando possibile, viene ritenuta utile.

<i>PROTOCOLLO ANTIBIOTICO STANDARD</i>	<i>PROTOCOLLO ANTIBIOTICO PER PAZIENTI ALLERGICI ALLE PENICILLINE</i>
<ul style="list-style-type: none">• Amoxicillina + Ac. Clavulanico 1 g x 2/die cicli di 10 giorni• Metronidazolo 1000/1500 mg die• TERAPIA ANTIMICOTICA	<ul style="list-style-type: none">• Eritromicina (o altro macrolide) 500 mg/die per 5 gg poi 250 mg/die• Metronidazolo 1000/1500 mg die• TERAPIA ANTIMICOTICA

Tab.5: Protocollo antibiotico

Alcuni Autori (Migliorati et al, 2005) inoltre hanno suggerito l'uso di una doccia siliconica da riempire di gel alla clorexidina per proteggere le zone esposte (Ruggiero et al., 2004) dall'accumulo di placca batterica e residui alimentari.

TRATTAMENTO MEDICO CHIRURGICO

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico vi sono opinioni discordanti.

Alcuni autori sconsigliano l'approccio chirurgico della BRONJ, considerandolo anzi pericoloso per un possibile peggioramento del quadro. Il debridement o la resezione parziale chirurgica se da un lato sembra porti ad un miglioramento dal punto di vista sintomatologico in termini di dolore e minor produzione di pus, dall'altro lato sembra condurre ad un peggioramento in termini di esposizione di parti più o meno estese di corticale ossea o alla ricomparsa a distanza di alcuni mesi di fistole in zone ossee limitrofe. La terapia chirurgia infatti, secondo le indicazioni recenti emerse da un gruppo di esperti CMF Americani, andrebbe riservata ai casi severi con sequestri ossei obiettivati radiologicamente o in caso di frattura spontanea, attraverso una resezione a tutto spessore del segmento osseo affetto, seguita o meno da ricostruzione ossea primaria. La ricostruzione ossea può essere effettuata con lembi ossei microvascolari prelevati dalla fibula o dalla cresta iliaca; sofisticata tecnica oramai consolidata in campo ricostruttivo oro-maxillofacciale per demolizioni post-oncologiche o per ricostruzioni secondarie dei mascellari affetti da osteoradionecrosi (ORN).

A differenza di lesioni circoscritte quali foci neoplastici o radionecrotici che possono essere aggrediti in maniera radicale e trattati con buon successo allargando di circa 1 cm i margini resettivi in base al termine della lesione

studiato con imaging radiologico o clinicamente, le lesioni necrotiche della BRONJ non possono essere trattate radicalmente, in quanto l'osso è interessato in toto dall'azione di queste molecole; l'insulto ipossi-ischemico e i cambiamenti strutturali ossei derivati dall'azione del farmaco infatti, si estrinsecano, seppur con importanza variabile, a tutti i livelli ossei; da qui apparentemente l'impossibilità di trovare dei margini ossei sani ed il rischio che la necrosi ossea riprenda al margine della resezione.³⁰

È possibile che il problema risieda in una mancata identificazione del confine di malattia, la quale non sembra coincidere necessariamente con l'area di necrosi (Bedogni A, Nocini PF et al, comunicazione personale 2006) . La mancanza di consenso sui criteri diagnostici e di studio mediante imaging pesa ovviamente sulle decisioni terapeutiche. Esiste peraltro, in pochi centri la documentazione di alcuni casi di ricostruzione ossea primaria conseguente a chirurgia resettiva per BRONJ, che sono stati coronati dal successo, sia sul piano clinico sintomatologico, che su quello morfologico e funzionale, per la possibilità di riabilitare protesicamente su impianti endossei la masticazione del paziente, in modo non difforme da come già si fa per i pazienti ricostruiti dopo ablazioni per cancro o osteonecrosi dei mascellari.

10. CASISTICA CLINICA

Nel corso periodo compreso tra settembre 2007 e febbraio 2015 sono giunti all' attenzione della Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Napoli "Federico II" venticinque pazienti affetti da osteonecrosi avascolare dei mascellari da bisfosfonati (Tab. 6) .

Caso N° / Sesso		Tumore primitivo	Metastasi	Localizzazione lesione	Osteomielite	Trattamenti odontoiatrici	Condizioni igiene orale
1	M	Polmone	Si	Masc + Mand	Si	Si	Scarse
2	M	Polmone	Si	Masc + Mand	Si	Si	Buone
3	M	Prostata	Si	Mascellare	Si	No	buone
4	F	Mieloma M.	Si	Mandibola	Si	No	Buone
5	F	Mammella	Si	Mascellare	Si	Si	Scarse
6	M	Polmone	Si	Mandibola	No	No	Buone
7	F	Mammella	Si	Mandibola	Si	No	Scarse
8	F	Mieloma M.	Si	Mandibola	Si	Si	Mediocri
9	F	Mammella	Si	Mandibola	Si	Si	Scarse
10	M	Polmone	Si	Mascellare	Si	Si	Scarse
11	F	Osteoporosi (grave)	No	Mandibola	Si	Si	Mediocri
12	F	Osteoporosi	No	Mandibola	Si	No	Buone
13	F	Mammella	Si	Mandibola	Si	Si	Buone
14	F	Mammella	Si	Masc + Mand	Si	Si	Scarse
15	F	Polmone	Si	Mandibola	Si	No	Scarse
16	F	Mammella	Si	Mascellare	Si	Si	Buone
17	M	Renale	Si	Masc + Mand	Si	Si	Scarse
18	F	Mammella	No	Masc + Mand	Si	Si	Buone
19	M	Prostata	Si	Mascellare	Si	No	Buone
20	F	Osteoporosi	No	Mascellare	Si	Si	Discrete

21	F	Mammella	No	Mascellare	No	Si	Buone
22	M	Prostata	Si	Masc+Mand	Si	Si	Buone
23	F	Osteoporosi	No	Mandibola	Si	No	Scarse
24	F	Osteoporosi	No	Mascellare	Si	Si	Mediocri
25	F	Mammella	Si	Mandibola	Si	No	Discrete

Tab. 6: casistica clinica

Tutti i pazienti presentavano le lesioni tipiche da osteonecrosi avascolare; in particolare si trattavano di soluzioni di continuità della mucosa orale con esposizione del tessuto osseo necrotico; alcuni presentavano fistole cutanee sottomandibolari.

Tutti avevano effettuato o stavano effettuando cicli di bifosfonati per lesioni neoplastiche primitive e secondarie, per osteoporosi o per malattia di Paget; le principali patologie trattate erano:

tumore polmonare (5 pazienti)

tumore mammario (9 pazienti)

tumore prostatico (3 pazienti)

mieloma multiplo (2 pazienti)

tumore renale (1 paziente)

osteoporosi (5 pazienti)

Diciassette pazienti su ventidue presentavano lesioni secondarie a livello osseo; sette non erano pazienti oncologici.

Le localizzazioni nei mascellari di osteonecrosi avascolare riguardavano la sola mandibola in 11 casi, il solo mascellare in 8 casi ed erano combinate in 6 casi.

Ventidue pazienti su venticinque presentavano una sovra infezione batterica, quindi una forma di osteomielite di variabile entità.

Venti pazienti riportavano trattamenti odontoiatrici antecedenti allo scatenarsi della sovra infezione batterica.

Otto pazienti si sono recati presso i nostri ambulatori con uno scarsissimo stato di igiene orale e con lesioni odontogene di notevole gravità.

Radiograficamente essi presentavano lesioni estremamente varie e non omogenee: esse variavano dalla osteolisi della corticale alla iperproliferazione ossea periostale; tutti comunque presentavano iperostosi della regione spongiosa, che in alcuni casi portava alla corticalizzazione della stessa.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica per via endovenosa secondo diversi schemi posologici: il dosaggio veniva tarato in base ai parametri dell'infezione e della funzionalità epatica e renale.

Il trattamento era personalizzato per ogni singolo paziente, tuttavia il dosaggio minimo di antibiotico era di 2 gr./die, con monitoraggio di funzionalità epatica e renale.

La scelta dell'antibiotico veniva fatta in base alle condizioni del paziente.

In tutti i pazienti sono stati monitorizzati i parametri epatici e renali, e nei casi in cui si verificavano alterazioni significative venivano modificate le terapie.

Diciassette pazienti sono stati sottoposti a trattamenti chirurgici ambulatoriali per la rimozione del tessuto necrotico e per la rimozione di elementi dentari che presentavano infezioni in atto, o che potevano causarne nel tempo; in un paziente si è avuta la remissione con il solo trattamento farmacologico con l'espulsione del frammento di osso necrotico.

Tre pazienti sono stati sottoposti a resezioni ossee in narcosi e ricostruzione con placca in titanio, in quanto l'entità dell'infezione era eccessiva per un trattamento ambulatoriale.

La presenza di riacutizzazione della malattia si è verificata in due casi su venticinque.

Cinque pazienti sono deceduti a causa della malattia pregressa. Dopo il trattamento si è avuta una buona guarigione e una attenuazione del processo flogistico e della sintomatologia algica in tutti i pazienti.

Nessun paziente è deceduto per la BRONJ.

11. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'osteonecrosi avascolare da bifosfonati è una entità patologica in continuo aumento nell'incidenza e nella prevalenza.

Essa può essere considerata facente parte di quel gruppo di patologie che, almeno fino ad oggi, non trova alcun trattamento medico che permetta la restitutio ad integrum.

L'evoluzione di tale patologia è costante e progressiva; l'operatore sanitario può solo agire nella prevenzione e nella contenzione della stessa; per di più il controllo clinico della stessa è estremamente difficoltoso e dibattuto in letteratura.

Clinicamente si differenzia dalle altre osteomieliti per il fatto che colpisce sia il mascellare superiore che la mandibola.

Tanti sono i protocolli proposti ed utilizzati per cercare di arginare questa patologia, tuttavia bisogna sempre considerare la gravità sistemica generale che presenta il paziente affetto da tale patologia.

A nostro avviso ogni paziente dovrebbe essere considerato un caso a se stante

in cui i parametri da prendere come riferimento sono molteplici: età del paziente, entità della patologia osteomielitica, condizione della patologia/e principale/i, aspettativa di vita, compliance del paziente.

In ogni caso una ossessiva cura e igiene del cavo orale deve sempre essere un punto cardine su cui non si deve transigere.

Tutti i pazienti che intraprendono terapie a base di bifosfonati devono prima essere assolutamente preparati dall'odontoiatra.

Tutti i pazienti che stanno per assumere, o già assumono, questi farmaci dovrebbero essere sottoposti a cicli di igiene orale bimestrali o trimestrali, sotto copertura antibiotica, in base alle condizioni igieniche del cavo orale del paziente.

Dovrebbero essere effettuate le cure odontoiatriche per eliminare tutti i possibili focolai infiammatori: elementi gravemente cariati, radici, elementi apicectomizzati, elementi trattati endodonticamente in modo non corretto.

Dalla mucosa, che deve essere perfettamente integra, devono emergere solo elementi dentari sani.

Presso la Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Napoli "Federico II"

il protocollo utilizzato fino ad oggi è stato:

- cicli bi/trimestrali di igiene orale
- terapia antibiotica e antinfiammatoria con monitoraggio epatico e renale (min 2 gr e.v. o i.m. /die x min 14 giorni)
- chirurgia ambulatoriale solo con evidenza clinica di risposta positiva alla terapia medica
- chirurgia ambulatoriale precoce e mirata alla rimozione del tessuto necrotico esposto fino all'osservazione di tessuto osseo non patologico (sanguinante)
- chirurgia maggiore nei casi in cui la malattia sia estesa o non rispondente alla chirurgia ambulatoriale

Con tale protocollo è stato ottenuto un discreto controllo della situazione clinica per venti pazienti su venticinque.

In due pazienti non si è avuta una risposta positiva al trattamento.

Cinque pazienti sono deceduti a causa della malattia primitiva.

Un dato interessante è stato il fatto che quattro pazienti hanno sviluppato la malattia in assenza di procedure odontoiatriche pregresse; per di più un paziente, che manteneva un ottimo stato di igiene orale, presentava la sola

esposizione della corticale alveolare senza manifestare osteomielite e senza alcuna evidente causa scatenante.

BIBLIOGRAFIA

1. Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment. Chicago: Quintessence, 2002:36-38.
2. Adami S. 1994, Farmacologia dei bisfosfonati-Garnero P., Del mas PD 1998.
3. Cao Y, Mori S, Mashiba T et al (2002) Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 17:2237-224.
4. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A (2007) Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 65:415-423.
5. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353: 99–102; discussion: 99–1.
6. Ferrara S. , Manfuso A. , Califano L. , Iaconetta G. “Osteonecrosi della mascella con esposizione dell’osso zigomatico durante la terapia a base di acido zolendronico: caso clinico” Chirurgia 2014 Aprile;27(2):109-13

7. Mayor P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent biphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *The Oncologist* 2002;7:481.
- 8 Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *NEng J Med* 1995;333:1437-1443.
9. Jahangiri L, Devlin H, Ting K, Nishimura I (1998) Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications: a review. *J Prosthet Dent* 80:234-237.
10. Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Longo DL, Hauser SL. *Harrison's Endocrinology*. New York: McGraw Hill Medical, 2006:411-414.
11. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia [abstract 25791]. *J Dent Res* 1997;76:336.
12. Green JR. biphosphonates: preclinical review. *The Oncologist* 2004; 9: 3.
13. Cavanagh PR, Licata AA, Rice AJ. Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. *Gravit Space Biol Bull* 2005; 18 (2): 39-58.

14. Coleman RE. biphosphonates: clinical experience. *The Oncologist* 2004; 9: 14-27.
15. Ronsen LS, Gordon D, Dugan WJ, Major P, Eisemberg PD, Provencher L, Kaminski M Simeone J, Seaman J, Chen BL, Coleman RE. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1458-68.
16. Jones J, Amess TR, Robinson PD. Treatment of chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible with calcitonin: a report of two cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43 : 173-6.
17. Theriault RL. Zoledronic acid (zometa) use in bone disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3 (2): 157-65.
18. Ronsen LS, Gordon D, Dugan WJ, Major P, Eisemberg PD, Provencher L, Kaminski M Simeone J, Seaman J, Chen BL, Coleman RE. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36-43.

19. Black DM, Boonen S, Cauley JM et al (2006) Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid;
20. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J 2003;48:268. 7.
21. Kut V, Mehta J, Tariman J. Osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving pamidronate or zoledronate. Blood 2004;104:4933.
22. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997;80 1588-1594.
23. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF et al. Studies on the oral bioavailability of alendronate. Clin Pharmacol 1995.
24. Ficarra G, Beninati F, Rubino I et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 2006;32:1123-1128.
25. Rosenberg T, Ruggiero S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. J.Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 60.
26. Meunier PJ et al. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. Bone 1995;17.

27. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws:a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61:1115–1117.
28. Califano L, Zupi A, Maremonti P, Longo F, Mangone GM, Marinelli A. Pathological fracture of the mandible: a report of a clinical case treated with clodronate. G Chir 1999; 20(6-7): 307-9.
29. Boyle wj, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003; 15;423(6937):337-42.
30. Ferrara S., Vuolo L., Colao A., Califano L.. “Etiopathogenesis and ClinicalAspects of BIONJ” Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A MultidisciplinaryApproach , Springer 2012, pag 73-84.
31. Hoff AO, Toth AB, Hortobagyi GN, Gagel RF, Luna MA. Retrospective chart review to collect information on the frequency of osteonecrosis in patients trested with intravenous bisphosphonate therapy (study). Huston, TX: University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 2005.
32. Vescovi P, Osteonecrosi dei Mascellari e bisfosfonati, terapia odontoiatrica e prevenzione .Tecniche nuove 2008; Pag 53-60.
33. Swei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the

mandible: its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hiperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 1194-200.

34. Sato M, Yamaguchi S, Kakuta S, Nagumo M. Osteomyelitis of the mandible in a patient with acquired systemic analgia. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55: 97-9.

35. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant Dent. 2010 Feb;19(1):29-38.

36. Vescovi P Osteonecrosi dei mascellari e bifosfonati, terapia odontoiatrica e prevenzione. Tecniche nuove 2008; Pag 95-102.

37. Agrillo A, C Ungari, Filiaci F, Priori P, Iannetti G. Ozono terapia nel trattamento di osteonecrosi avascolare della mandibola bisfosfonati-related. J Surg Craniofac 2007 Sep; 18 (5) :1071-5.

38. Ripamonti C, Maniezzo M, Ghiringhelli R Fagnoni E, Campa T, Cislighi E, Mariani L, Palliative Care Unit,; Dental Team; Unit of Medical Statistics and Biometry IRCCS Foundation, National Cancer Institute of Milano,

Sanipan, Varese, Italy Medical ozone oil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJs) in patients treated with bisfosfonates (BPs). Preliminary results of a single institution protocol. Breast 2009;18:S67-S68.

39. Weitzman R., et al. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2006;62: 148-152.

40. American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal; diseases. J Periodontol 1996;67:935-945.

41. Hidehito A. Bone Changes Due to Hyperbaric Exposure; Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science 1997;16(4): 143 - 148.